

POWERED BY **Dialog**

**Indazole derivs. for pharmaceutical derivs. - prepd. by reaction of corresp. chloro deriv. and amine**

**Patent Assignee: CHUGAI PHARM CO LTD**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 50116470	A	19750911				197601	B
JP 81040714	B	19810922				198142	

**Priority Applications (Number Kind Date):** JP 7424148 A ( 19740304)

**Abstract:**

JP 50116470 A

Indazole derivs. (I): (X = H, halo, lower alkyl; R1, R2 = H, lower alkyl, aryl, substd. aryl; R1NR2 may form a heterocyclic ring) were prepd. by reaction of (II) (X' = halo) with amines HNR1R2. (I) had central nerve depressing, antidepressive, and anti-inflammatory activities (no data). In an example, 1.096 g. morpholine was added to 2 g. (II) (X = Cl, X' = Br) in CHCl3 with ice cooling and the mixt. allowed to stand 1 hr. at room temp. to ppte. 1.5 g. (I) (X = Cl, R1NR2 = morpholino).

Derwent World Patents Index

© 2004 Derwent Information Ltd. All rights reserved.

Dialog® File Number 351 Accession Number 1562028



(2,000円)

特 許 願

昭和49年3月4日

特許庁長官 斎藤英雄殿

1. 発明の名称

インドゾール誘導体の製法

2. 発明者

住所 東京都世田谷区松原2-2-2 大谷荘  
氏名 フジ ムラ ヤス オ  
藤 村 保 夫 (外5名)

3. 特許出願人

住所 東京都北区浮間5-5-1  
氏名 (331)中外製薬株式会社  
(名称) ウニ ノ キ オ  
代表者 上 野 公 夫

4. 代理人

住所 東京都港区芝西久保桜川町24番地 双葉ビル  
氏名 弁理士 (6404) 小 林 正 雄  
〒105 電話 (591) 0 9 1 4 番

5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書
- (2) 図 面
- (3) 願 書 原本
- (4) 委 任 状



1 通  
1 通  
1 通

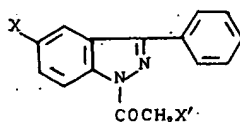
明 細 書

発明の名称

インドゾール誘導体の製法

特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基、X'はハロゲン原子を示す)で表わされる化合物を一般式



(式中R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アリル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされるアミンと反応させることを特徴とする、一般式

# ①9 日本国特許庁 公開特許公報

①特開昭 50-116470

④3公開日 昭50.(1975) 9.11

②1特願昭 49-24148

②2出願日 昭49.(1974) 3.4

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44

6855 44  
7169 44  
7138 44

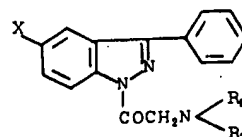
⑤2日本分類

16 E36  
16 E431.1  
16 E451.1  
16 E462

⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

C07D231/56  
C07D401/06  
C07D413/06  
C07D403/06  
A61K 31/41  
A61K 31/44  
A61K 31/495  
A61K 31/535

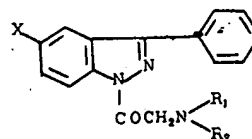
5910へつづ



(式中X、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は前記の意味を有する)で表わされるインドゾール誘導体の製法。

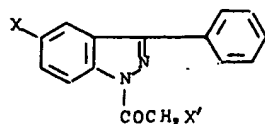
発明の詳細な説明

本発明は、一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を示し、R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アリル基又は置換されていてもよいアリール基を示し、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>は連結して置換されていてもよい異項環を形成してもよい)で表わされる新規なインドゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、1の化合物は一般式



(式中 X は前記の意味を有し、X' はハロゲン原子を示す) で表わされる化合物に一般式



(式中 R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は前記の意味を有する) で表わされる化合物を反応させることにより製造される。

式 I 及び式 II の化合物において R<sub>1</sub> 及び R<sub>2</sub> は同一でも異なつてもよく、また R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> は連結して異項環を形成してもよい。異項環残基としては、たとえばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、この異項環残基は水酸基、低級アルキル基、ハロゲンアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基等によつて置換されていてもよい。

本発明を実施するに際して式 II の化合物と式 I の化合物との反応は、適宜な有機溶媒たとえ

特開 昭50-116470 (2)

ばクロロホルム、ベンゼン等の中で行なわれる。反応は室温ないしそれ以上の温度に加熱して通常 30 分ないし 12 時間、好ましくは 25~60℃ の温度で 1 時間行なわれる。

式 II の化合物の使用量は、それ自身脱ハロゲン化剤としても作用させるために式 I の化合物に対して過剰モル量使用することが好ましい。また他の脱ハロゲン化剤たとえば当モル量又は過剰モル量の炭酸ナトリウムを用いてもよい。

目的化合物は、

反応混合物より目的化合物(I)を単離、精製するには、たとえばカラムクロマトグラフィー、再結晶等が用いられる。目的化合物(I)は常法によりたとえば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩又は酢酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式 I の化合物は新規化合物であつて、中枢抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等に優れた作用を有し、医薬品として有用である。

#### 実施例 1

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロ

ロリンダゾール 2 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、氷冷下にモルホリン 1.096 g を滴下し、室温で 1 時間放置する。析出した結晶を濾取し、母液を水洗し、芒硝で乾燥したのち濃縮すると、1-モルホリノアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 1.5 g が得られる。このものはアセトンから再結晶したのち 180~182℃ の融点を示す。

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl として

	C	H	N
計算値(%)	64.14	5.10	11.81

実測値(%)	64.19	5.04	11.86
--------	-------	------	-------

#### 実施例 2

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とモルホリン 1.91 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 160~161℃ の 1-モルホリノアセチル-3-フェニルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> として

	C	H	N
計算値(%)	71.01	5.96	13.08

実測値(%)	70.86	5.88	13.09
--------	-------	------	-------

#### 実施例 3

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 204~206℃ の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 3.2 g が得られる。

元素分析値: C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>OCl として

	C	H	N
計算値(%)	66.37	6.45	12.22

実測値(%)	66.55	6.28	12.15
--------	-------	------	-------

#### 実施例 4

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 3.49 g とジエチルアミン 1.61 g を実施例 1 と同様に処理すると、融点 99~101℃ の 1-ジエチルアミノアセチル-3-フェニル-5-クロロリンダゾール 1.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{10}H_{20}N_2OCl$  として

	C	H	N
計算値(%)	66.76	5.90	12.29
実測値(%)	67.03	5.92	12.44

## 実施例 5

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gとピペリジン1.87gを実施例1と同様に処理すると、融点162~164℃の1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール2.5gが得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{20}N_4OCl$  として

	C	H	N
計算値(%)	67.89	5.70	11.87
実測値(%)	67.53	5.62	11.69

## 実施例 6

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.29gとピペリジン1.87gを実施例1と同様に処理すると、融点122~124℃の1-ピペリジノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.8gが得られる。

元素分析値:  $C_{22}H_{22}N_4O$  として

	C	H	N
計算値(%)	77.40	5.61	12.31
実測値(%)	77.55	5.59	12.35

## 実施例 9

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール3.15gとジアルルアミン2.88gを実施例1と同様に処理すると、1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点178℃の1-ジアルルアミノアセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩1.5gが得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{22}N_4OCl$  として

	C	H	N
計算値(%)	68.56	6.03	11.42
実測値(%)	68.27	6.02	11.36

## 実施例 10

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール6.30gとアントラニル酸メチルエステル6.65gを実施例1と同様に処理すると、融点190~192℃の1-(2-メトキシカルボ

元素分析値:  $C_{21}H_{22}N_4O$  として

	C	H	N
計算値(%)	75.65	6.95	12.60
実測値(%)	75.27	6.91	12.49

## 実施例 7

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gとアニリン2.05gを実施例1と同様に処理すると、融点144~145℃の1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.0gが得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{18}N_2OCl$  として

	C	H	N
計算値(%)	69.71	4.46	11.61
実測値(%)	69.41	4.33	11.52

## 実施例 8

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.29gとアニリン2.05gを実施例1と同様に処理すると、融点134~135℃の1-アニリノアセチル-3-フェニル-5-メチルインダゾール1.8gが得られる。

ニルアニリノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール1.3gが得られる。

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_4O_2$  として

	C	H	N
計算値(%)	71.68	4.97	10.90
実測値(%)	71.70	4.84	10.71

## 実施例 11

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.49gをクロロホルム5.0mlに溶解し、水2.0mlに炭酸ナトリウム2gを溶解した溶液を加え、氷冷下にN-フェニルピペラジン1.95gを滴下し、室温で30分間攪拌する。有機層を分取し、水洗し、芒硝で乾燥したのち残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(N-フェニルピペラジノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール3.3gが得られる。このものはアセトンから再結晶したのち176~178℃の融点を示す。

元素分析値:  $C_{23}H_{22}N_4OCl$  として

	C	H	N
計算値(%)	69.68	5.88	13.00
実測値(%)	69.94	5.87	12.97

## 実施例 1 2

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-(4-クロロベンジル)-ビペラジン 2.52 g を実施例 1 1 と同様に処理すると、1-[N-(4'-クロロベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾールが油状物として得られる。このものをエーテル-塩酸で処理すると、融点 234℃ (分解) の 1-[N-(4'-クロロベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フェニルインダゾール塩酸塩 1.5 g が得られる。

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_4OCl_2 \cdot 2H_2O$  として

	C	H	N
計算値(%)	56.38	5.64	10.11
実測値(%)	56.61	5.24	10.05

## 実施例 1 3

1-ブロムアセチル-3-フェニルインダゾール 3.15 g と N-プロピルビペラジン 1.54 g を実施例 1 1 と同様に処理すると、融点 101~103℃ の 1-(N-プロピルビペラジノ)-アセチル-3-フェニルインダゾール 1.8 g が得られる。

~224℃ の 1-[4'-(4'-クロロフェニル)-4'-ヒドロキシビペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{23}N_3O_2Cl_2$  として

	C	H	N
計算値(%)	65.01	4.82	8.75
実測値(%)	65.39	4.79	8.68

## 実施例 1 6

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.24 g と N-(4-ニトロベンジル)-ビペラジン 3.98 g を実施例 1 1 と同様に処理すると、融点 154~156℃ の 1-[N-(4'-ニトロベンジル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 5.9 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{19}N_3O_5Cl$  として

	C	H	N
計算値(%)	63.74	4.94	14.29
実測値(%)	63.58	4.79	13.99

## 実施例 1 7

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロル

元素分析値:  $C_{22}H_{20}N_4O$  として

	C	H	N
計算値(%)	72.90	7.23	15.46
実測値(%)	72.87	7.23	15.54

## 実施例 1 4

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と N-(3-トリフルオロメチルフェニル)-ビペラジン 2.76 g を実施例 1 1 と同様に処理すると、融点 174~175℃ の 1-[N-(3'-トリフルオロメチルフェニル)-ビペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.0 g が得られる。

元素分析値:  $C_{20}H_{17}N_4OClF_3$  として

	C	H	N
計算値(%)	62.59	4.45	11.23
実測値(%)	62.50	4.36	11.20

## 実施例 1 5

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 1.37 g と 4-(4'-クロロフェニル)-4-ヒドロキシビペラジン 1.0 g を実施例 1 1 と同様に処理すると、融点 222

~224℃ の 1-[4'-(4'-クロロフェニル)-4'-ヒドロキシビペラジノ]-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 0.8 g が得られる。

元素分析値:  $C_{21}H_{19}N_3OCl_2$  として

	C	H	N
計算値(%)	63.65	3.82	10.60
実測値(%)	63.64	3.69	10.57

## 実施例 1 8

1-ブロムアセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 3.49 g と 3-メトキシアニリン 2.71 g を実施例 1 7 と同様に処理すると、融点 151~152℃ の 1-(3'-メトキシアニリノ)-アセチル-3-フェニル-5-クロルインダゾール 2.8 g が得られる。

元素分析値:  $C_{22}H_{19}N_3O_2Cl$  として

	C	H	N
計算値(%)	67.43	4.63	10.72
実測値(%)	67.12	4.45	10.52

出願人 中外製薬株式会社  
代理人 弁理士 小林 正雄

6. 前記以外の発明者

住所 <sup>アゲオ シオオアザコシキ</sup> 埼玉県上尾市大字小教谷 845の1  
<sup>ムシアゲオダイ</sup> <sup>ダシチ</sup>  
西上尾才1団地 1-20-406

氏名 <sup>ナガ</sup> 永 <sup>ノ</sup> 野 <sup>ヒロ</sup> 洋 <sup>ユキ</sup> 幸

住所 <sup>ヒガシ</sup> <sup>タ</sup> <sup>ル</sup> <sup>メ</sup> <sup>シ</sup> <sup>ナ</sup> <sup>イ</sup> <sup>サ</sup> <sup>ワ</sup>  
東京都東區久留米市南沢 5の11の12

氏名 <sup>シン</sup> 新 <sup>ドウ</sup> 藤 <sup>イノル</sup> 実

住所 <sup>カラゴエ</sup> <sup>シオオアザイマフク</sup>  
埼玉県川越市大字今福 728の28

氏名 <sup>カキ</sup> 柿 <sup>モト</sup> 本 <sup>モリ</sup> 守 <sup>オ</sup> 夫

住所 <sup>アゲオ シオオアザカ</sup> <sup>アザツツシタ</sup>  
埼玉県上尾市大字上字堤下 54.0

<sup>ダシチ</sup>  
シラコバト団地 6-202

氏名 <sup>イワ</sup> 岩 <sup>サキ</sup> 崎 <sup>ツネ</sup> 廣 <sup>オ</sup> 男

住所 <sup>ホウヤ</sup> <sup>シ</sup> <sup>ホンチヨウ</sup>  
東京都保谷市本町 5の2の16

氏名 <sup>イケ</sup> 池 <sup>ダ</sup> 田 <sup>ユウ</sup> 勇 <sup>ゴ</sup> 五

庁内整理番号

⑤2 日本分類

⑤1 Int. Cl<sup>2</sup>

(C07D401/06  
C07D231/56  
C07D295/14)  
(C07D413/06  
C07D231/56  
C07D295/14)  
(C07D403/06  
C07D231/56  
C07D295/14)